



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103747791 B

(45)授权公告日 2018.01.30

(21)申请号 201280023801.9

(22)申请日 2012.05.16

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103747791 A

(43)申请公布日 2014.04.23

(30)优先权数据
1108343.3 2011.05.18 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.11.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2012/051090 2012.05.16

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/156731 EN 2012.11.22

(73)专利权人 本尼诺克斯有限公司
地址 英国爱丁堡

(72)发明人 迈克·麦金尼斯

(74)专利代理机构 北京市联德律师事务所
11361

代理人 黄大正 王璐

(51)Int.Cl.
A61K 38/05(2006.01)
A61K 35/644(2015.01)
A61P 25/20(2006.01)

(56)对比文件
CN 101287458 A,2008.10.15,说明书第1页
第2段,第6页第3段,第8页第5段,第9页第3段.
CN 101287458 A,2008.10.15,说明书第1页
第2段,第6页第3段,第8页第5段,第9页第3段.
闫玲玲等.蜂蜜的化学组成及其药理作用.
《特种经济动植物》.2005,(第2期),40,42.

审查员 张溪

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

蜂蜜与L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物

(57)摘要

本发明涉及包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物、其药物组合物和包含用于在治疗中同时、单独或顺序使用的蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合产物。该组合物、药物组合物和组合产物在改善睡眠和治疗睡眠疾患诸如失眠或睡眠呼吸暂停中具有特定效用。

1. 一种用于改善睡眠的组合物,所述组合物包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺,其中所述组合物按重量计的90%或更多是蜂蜜。

2. 如权利要求1所述的组合物,所述组合物基本上由蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺组成。

3. 一种用于改善睡眠的药物组合物,所述药物组合物包含如前述权利要求中任一项所述的组合物和一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。

4. 一种用于改善睡眠的组合产物,所述组合产物包含用于在治疗中同时、单独或顺序使用的蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺,其中蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合重量的90%或更多是蜂蜜。

5. 如权利要求4所述的组合产物,所述组合产物基本上由蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺组成。

6. 如权利要求1至3中任一项所述的组合物、或如权利要求4至5中任一项所述的组合产物,所述组合物或所述组合产物用于治疗失眠。

7. 如权利要求1至3中任一项所述的组合物、或如权利要求4至5中任一项所述的组合产物,所述组合物或所述组合产物用于治疗睡眠呼吸暂停。

8. 如权利要求1至3中任一项所述的组合物或如权利要求5所述的组合产物,所述组合物或组合产物用于在改善睡眠的方法中使用,所述方法包含在睡眠之前30分钟内向待被治疗的受试者施用所述组合物或所述组合产物的步骤。

9. 如权利要求6所述的组合物或组合产物,所述组合物或组合产物用于在治疗失眠的方法中使用,所述方法包含在睡眠之前30分钟内向待被治疗的受试者施用所述组合物或所述组合产物的步骤。

10. 如权利要求7所述的组合物或组合产物,所述组合物或组合产物用于在治疗睡眠呼吸暂停的方法中使用,所述方法包含在睡眠之前30分钟内向待被治疗的受试者施用所述组合物或所述组合产物的步骤。

11. 如权利要求4所述的组合产物,其中将所述蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺制备为单个组合物。

12. 一种包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物在制备用于改善睡眠的药物中的用途。

13. 如权利要求12所述的包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的所述组合物的用途,其中所述组合物按重量计的90%或更多是蜂蜜。

14. 一种包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物在制备用于治疗失眠的药物中的用途。

15. 如权利要求14所述的包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的所述组合物的用途,其中所述组合物按重量计的90%或更多是蜂蜜。

16. 一种包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物在制备用于治疗睡眠呼吸暂停的药物中的用途。

17. 如权利要求16所述的包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的所述组合物的用途,其中所述组合物按重量计的90%或更多是蜂蜜。

蜂蜜与L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物

[0001] 本发明涉及包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物。本发明还涉及具有治疗效用的组合物、药物组合物和组合产物。

[0002] 人类要生存则以下基本条件必须得到满足：适当的住所/保暖/衣物/足够的食物/营养能量，和在光/暗周期的黑暗阶段期间约8小时的恢复睡眠。在现代西方都市人类中，这些条件中的前两个条件通常得到满足，但第三个条件则没有得到满足，并越来越少。根据美国国家睡眠基金会，美国人睡眠小于所需时间达2小时。此外，营养能量和睡眠之间的关系可能是所有生命科学中最被忽视的研究领域，且该忽视大多数被表现为关于大脑能量供应与睡眠的持续时间和质量之间的关系。

[0003] 现今，有帮助睡眠和治疗睡眠疾患可用的大量安眠药或催眠药物；例如，苯二氮卓类(benzodiazepines)药物。然而，药物引起的睡眠通常被报道引起没有完全恢复精神的睡眠并包括许多副作用(例如引起依赖)。

[0004] 因此，用于睡眠的更天然的疗法通常是优选的。

[0005] 蜂蜜是由蜜蜂酿造的天然甜味产物。千百年来，蜂蜜已被建议用于在广泛而多样的治疗应用中使用。蜂蜜是已知具有抗菌和止咳的特性。多年来，人们已认为可服用蜂蜜以改善睡眠。最近的研究已验证了这个观念。

[0006] 然而，对提供比单独的蜂蜜更有效的用于改善睡眠或治疗睡眠疾患的基于蜂蜜的组合物仍然存在需求。

[0007] 出人意料地，本申请人已鉴定出人可通过施用蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺改善睡眠。

[0008] 因此，本发明的第一方面提供了包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物。

[0009] 在该组合物中蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺以其治疗有效量被提供。任选地，L-丙氨酰-L-谷氨酰不超过按总组合物重量计的10%或6%。组合物可包含按重量计的从0.5%至10%、1%至10%、0.5%至6%或从2%至6%的L-丙氨酰-L-谷氨酰。

[0010] 该组合物可包含按重量计的90%或94%或更多的蜂蜜。该组合物可包含按重量计的从90%至99.95%、从90%至99.9%、从90%至99%、98%至99.95%、从98%至99.9%、从98%至99%或从98%至94%的蜂蜜。

[0011] 该组合物可包含50克的蜂蜜和0.5克的L-丙氨酰-L-谷氨酰或由50克的蜂蜜和0.5克的L-丙氨酰-L-谷氨酰组成。

[0012] 该组合物可包含许多另外的成分。然而，该组合物可基本上由蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰组成。

[0013] 任选地，该组合物中仅有的氨基酸是二肽或多肽。尽管，氨基酸单体可存在于蜂蜜中。

[0014] 任选地，该组合物不包含任何一种或所有的L-异亮氨酸、L-亮氨酸和L-缬氨酸。

[0015] 任选地，该组合物中碳水化合物的仅有来源是来自蜂蜜。

[0016] 任选地，该组合物中葡萄糖的仅有来源是来自蜂蜜。

[0017] 任选地，该组合物还可包含溶剂，诸如水。为帮助蜂蜜溶解，可加热水。在其中包括

水的本发明的实施方案中,如以上所表示的,源自L-丙氨酰-L-谷氨酰胺和/或蜂蜜的该组合物的优选的比例被表示为不存在水时按重量计的百分数。

[0018] 因为根据本发明第一方面的组合物在治疗应用中具有效用,本发明的第二方面提供了包含本发明第一方面的组合物和一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体的药物组合物。本发明的第二方面的药物组合物可包含以上所描述的涉及本发明第一方面的任何一种或多种特征。

[0019] 作为药物组合物,组合物优选不被制备作为食物或饮料中的食物-替代或作为饮食补充。

[0020] 本发明的另外的方面是用于改善睡眠或用于治疗睡眠疾患(任选失眠或睡眠呼吸暂停)的方法,其中该方法包含以治疗有效量向受试者施用组合物、药物组合物或组合产物的步骤。

[0021] 可口服施用该组合物,任选以液体形式。因此,可通过溶解在溶剂中(任选水,其可以是热水)制备组合物。

[0022] 此外,本发明的第四方面提供了包含用于在治疗中同时、单独或顺序使用的蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合产物。

[0023] 本发明的第四方面的组合产物可包含本发明第一或第二方面的任何一种或多种特征。

[0024] 例如,组合产物的蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合重量的10%或6%或更少可以是L-丙氨酰-L-谷氨酰胺。蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合重量的从0.5%至10%、1%至10%、0.5%至6%或从2%至6%可以是L-丙氨酰-L-谷氨酰胺。

[0025] 任选地,蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合重量的90%或94%或更多是蜂蜜。在另外的实施方案中,蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合重量的从90%至99.95%、从90%至99.9%、从90%至99%、98%至99.95%、从98%至99.9%、从98%至99%或从98%至94%可以是蜂蜜。该组合产物可包含50克蜂蜜和0.5克L-丙氨酰-L-谷氨酰胺或由50克蜂蜜和0.5克L-丙氨酰-L-谷氨酰胺组成。

[0026] 可将组合产物制备为包含蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的组合物。

[0027] 本发明的第四方面的组合产物可包含以上所描述的涉及本发明第一或第二方面的任何一种或多种特征。

[0028] 可在用于改善睡眠的方法中使用该组合产物。睡眠的改善可被表征为睡眠质量(即,睡眠之后感觉精神恢复)、睡眠持续时间、试图引起睡眠所需的时间段的减少、从睡眠中醒过来的状态或以上的组合的改善。在本发明的另外的实施方案中,可在用于治疗睡眠疾患(例如失眠或睡眠呼吸暂停)的方法中使用该组合产物。

[0029] 优选在接受者希望引起睡眠之前不久施用本发明的组合产物、组合物或药物组合物。优选地,可在接受者希望引起睡眠的时间之前1小时、45分钟、30分钟、15分钟或10分钟之内服用该组合物。在一个实施方案中,在去睡觉之前立即向接受者施用该组合产物。

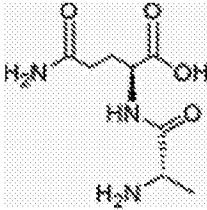
[0030] 可制备该组合产物用于口服或直肠施用。

[0031] 现在,将仅通过示例描述本发明的这些和其他方面。

[0032] 蜂蜜是由喂养直接从花或植物获得的花蜜或其他植物分泌物之后的蜜蜂酿造的天然的甜味产物,将由蜜蜂产生的酶添加至花蜜或其他分泌物以产生蜂蜜。优选地,蜂蜜由

意大利蜜蜂(*Apis mellifera*)种的蜜蜂酿造。蜂蜜优选是全蜂蜜且不是来自其的任何提取物或减少。

[0033] L-丙氨酰-L-谷氨酰胺是以下结构式的二肽。



[0034]

[0035] 术语L-丙氨酰-L-谷氨酰胺包含其药学上可接受的盐。

[0036] 可通过组合以按重量计3至47比的蜂蜜和L-丙氨酰-L-谷氨酰胺制备根据本发明的组合物、药物组合物或组合产物。可添加水。随后,在去睡觉之前不久由个体喝下组合物。

[0037] 不希望被进一步限制,但为了清楚起见,本发明人创立理论:在睡眠期间提供好的能源是本发明的能力,所述能源提供前述的益处。在光/暗周期的黑暗阶段期间的人类睡眠中,大脑肩负着两种至关重要的因素(consideration),即在REM睡眠期间优化恢复生理学并将短期记忆(海马)处理为长期(新皮质)。这两种至关重要的生理活性的每一种完全取决于跨夜间禁食的几个小时的大脑能量的最佳供给,且如果下丘脑/垂体/肾上腺(HPA)轴没有被慢性刺激,则该供给给大脑提出了主要的代谢挑战。人类大脑是人类器官中最高调控机构,且这适用于所有代谢和生理系统,并尤其是能源的获得、调节和分配,由于该器官一方面具有最高能量需求,且另一方面具有非常低的能量储存能力。在当能源非常珍贵(睡眠/运动)时的阶段,大脑被迫与所有其他器官和组织竞争能量,压倒性的前提是超过并在所有外周器官的需求之上,其需求被绝对优先满足。在夜间禁食的几个小时期间,理论上认为大脑几乎专门依赖肝糖原以提供储存能量供应。大脑可用的优化其能量供应的两个系统是食物摄取和应激生理。由于在夜间禁食的几个小时期间不能正常摄取食物,如果肝脏在睡眠之前没有最佳供应,则大脑被强迫激活HPA系统作为从身体(外周)夺取能量支持大脑能量供应的仅有方式(The Selfish Brain Theory)。大脑能量被分为4个级别。神经ATP、星形胶质糖原、血糖浓度和肝糖原。前两个级别将持续少于1分钟供应能量,第三个级别在不存在补充时显著少于1小时,并因此关键的夜间大脑能量储存是肝糖原,如通过肝应激信号IGFBP-1所指示的。在健康人类中,指示消耗肝糖原储存的肝糖原状态信号IGFBP-1从下午6点进餐上升了4倍。IGFBP-1的该增加导致关键的恢复生理激素IGF-1的抑制以及HPA轴的激活,这是大脑可使用的增加肝糖原充足度(plentitude)的仅有的方法。

[0038] 创立了理论:本发明在睡眠之前优先增加肝糖原储存。

[0039] 已准备了研究以说明本发明的组合物的消耗对睡眠的影响。

[0040] 1.单剂量组合物(睡眠蜂蜜(Hibernation Honey))的制备

[0041] 在塑料瓶中混合50克蜂蜜和0.5克L-丙氨酰-L-谷氨酰胺,随后将混合物倒入饮用容器并溶解在热水中。将瓶中的任何残留的混合物与热水混合并倒入饮用容器中并搅拌;以便确保所有的蜂蜜和二肽最后都在饮用容器中。以这种方式,在饮用容器中制备单剂量组合物。所使用的蜂蜜是混合蜂蜜(Tesco标准掺合物)。所使用的L-丙氨酰-L-谷氨酰胺(**®Sustamine**)从Kyowa International via Infra Foodbrands,Dutch Beverage公司获得。

[0042] 2. 组合物对睡眠作用的分析

[0043] 跨连续6天的时间段实施睡眠蜂蜜对年龄在25岁和75岁之间的7名健康成年人的睡眠的影响的分析。

[0044] 在第一个3天时间段期间(第1天至第3天),在此期间没有睡眠蜂蜜的消耗,持续3天时间段的每天晚上测量7名成年人的每一名的入眠潜伏期(sleep onset latency)、睡眠质量、睡眠持续时间、梦境回忆和晨起反应(morning sickness)。

[0045] 跨后面的3天(第4天至第6天),相同的成年人在上床睡觉之前的最后半小时内消耗了单剂量的睡眠蜂蜜(如以上所描述的)。持续3天(第4天至第6天)的每天晚上对7名成年人的每一名的入眠潜伏期、睡眠质量、睡眠持续时间、梦境回忆和晨起反应进行测量。

[0046] 要求受试者记录他们上床睡觉的时间和他们从睡眠中醒来的时间。第二天早晨,醒来后不久并基于所记录的时间和他们记忆的事件,要求每一名受试者评价入眠时间和睡眠持续时间。在该研究的每天早晨期间在醒来后不久,通过要求成年人每天早晨将他们的睡眠质量记录为以下4个类别中的一个类别测量睡眠质量:非常差/差/充足/好。另外要求成年人在本研究的每天早晨期间在醒来后不久记录梦境回忆和任何恶心的感觉。

[0047] 3. 结果

[0048] 入眠潜伏期:

[0049] 在第1-3天,7名受试者的总时间为:552分钟。

[0050] 在第4-6天,7名受试者的总时间为:468分钟-减少15.2%

[0051] 睡眠持续时间:

[0052] 在第1-3天,7名受试者的睡眠持续时间的总时间为:140.75小时

[0053] 在第4-6天,7名受试者的睡眠持续时间的总时间为:152小时-增加7.9%。

[0054] 睡眠质量:

[0055] 在第1-3天,7名调查对象所记录的睡眠质量为2差//12充足//7好。

[0056] 在第4-6天,7名调查对象所记录的睡眠质量为1差//7充足//13好-改善质量的明显的趋势。

[0057] 梦境回忆-无显著结果。

[0058] 晨起反应-无显著结果。

[0059] 结论:-在就寝时间之前半小时内服用睡眠蜂蜜减少了入眠潜伏期并改善了睡眠持续时间和质量。